

ARTICLE ORIGINAL

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

R. LAHIANI, K. KHAMASSI, A. DHAOUADI, Z. ATTIA, N. KAFFEL, D. NAJEH,
M. BEN SALAH, H. HAJRI, M. FERJAOUI
SERVICE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE
HOPITAL CHARLES NICOLLE, TUNIS, TUNISIE

RESUME

Objectif : L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est définie par la production excessive et inappropriée de parathormone (PTH). Les formes asymptomatiques et modérées sont devenues de plus en plus fréquentes. Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'HPTP, de préciser les indications thérapeutiques et de les discuter en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 86 patients colligés entre Janvier 2005 et Décembre 2010. Tous les patients ont bénéficié d'un examen ORL et d'un bilan biologique comportant une calcémie et un dosage de la PTH. Le bilan radiologique comportait une échographie cervicale, une scintigraphie au MIBI et/ou une IRM cervicale.

Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale et ont eu une cervicotomie par approche classique. La surveillance a été clinique et biologique avec un recul moyen de 16 mois (4-36 mois).

Résultats : La calcémie était élevée chez 77 patients (89,5%) et la PTH chez tous les patients. Une échographie cervicale a été réalisée chez 79 patients et a montré une image en faveur d'un adénome parathyroïdien chez 37 d'entre eux (46,8%). La scintigraphie au MIBI, pratiquée chez 46 patients, a montré une hyperfixation dans 31 cas (67,4%). L'IRM a été pratiquée chez 5 patients et a révélé un adénome dans 3 cas.

L'exploration chirurgicale avec examen extemporané a révélé un adénome unique chez 65 patients deux adénomes chez 12 patients, et une hypertrophie des 4 PTH chez 9 autres. Une exérèse des adénomes a été ainsi réalisée chez 77 patients et une parathyroïdectomie subtotale dans 9 cas. En post-opératoire, 12 patients (14%) ont présenté une hypocalcémie transitoire. Aucune hypocalcémie définitive ni paralysie récurrentielle n'ont été notées.

L'examen anatomopathologique définitif a révélé un adénome unique, un adénome double, une hyperplasie et PTH normale respectivement chez 58, 3, 24 et 1 patients. L'évolution à long terme a été marquée par l'amélioration clinique et biologique chez 81 patients (94,2%). Une non-amélioration clinique et biologique a été notée chez 5 patients. Ils ont été réopérés et ont eu une parathyroïdectomie subtotale. L'anatomopathologie confirmait l'hyperplasie dans tous les cas.

Conclusion : Le traitement de l'HPTP symptomatique est chirurgical. L'approche classique a fait preuve de son efficacité. Les progrès récents des explorations préopératoires et le dosage peropératoire de la PTH ont rendu possible une approche mini-invasive. Des controverses persistent quant à la prise en charge de l'HPTP asymptomatique dont l'indication thérapeutique doit être bien étudiée.

Mots-clés : hyperparathyroïdie primaire, adénome, glande parathyroïde, parathormone, scintigraphie, parathyroïdectomie

SUMMARY

Objective : Primary hyperparathyroidism (PHPT) is defined as excessive and inappropriate production of parathormone (PTH). Asymptomatic and mild forms have become more and more frequent. The aim of this work is to study the clinical and paraclinical characteristics of PHPT, to clarify therapeutic indications and to discuss them with comparing our results with those of the literature.

Materials and methods : We carry a retrospective study of 86 patients collected between January 2005 and December 2010. All patients underwent an ENT examination and biological tests including calcemia and PTH serum level. Radiological investigations included cervical ultrasound, MIBI scintigraphy and/or cervical MRI.

All patients were operated under general anaesthesia and had a cervicotomy by classical approach. The follow-up was clinical and biological with a mean period of 16 months (4-36 months).

Results : Calcemia was elevated in 77 patients (89.5%) and PTH in all patients. Cervical ultrasound was performed in 79 patients and showed a parathyroid adenoma in 37 of them (46.8%). MIBI scintigraphy, performed in 46 patients showed increased uptake in 31 cases (67.4%). MRI was performed in 5 patients and revealed an adenoma in 3 cases.

Surgical exploration with frozen-section examination revealed a single adenoma in 65 patients two adenomas in 12 patients, and hypertrophy of the 4 PTH in 9 others. Resection of adenomas was then performed in 77 patients and subtotal parathyroidectomy in 9 cases. Postoperatively, 12 patients (14%) developed transient hypocalcemia. No permanent hypocalcemia or recurrent nerve paralysis were noted.

Anatomopathology revealed single adenoma, double adenoma, hyperplasia and PTH in 58, 3, 24 and 1 patients, respectively. Long-term evolution was marked by clinical and biological improvement in 81 patients (94.2%). A non-clinical and biological improvement was noted in 5 patients. They were reoperated and had a subtotal parathyroidectomy. Anatomopathology confirmed hyperplasia in all cases.

Conclusion: Treatment of symptomatic PHPT is surgical. Traditional approach has proven its effectiveness. Recent advances in preoperative imaging and intraoperative PTH assay have made possible a minimally invasive approach. Controversies persist regarding management of asymptomatic PHPT in which therapeutic indication should be carefully studied.

Keywords : primary hyperparathyroidism, adenoma, parathyroid gland, parathyroid hormone, scintigraphy, parathyroidectomy



INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est définie par la production excessive et inappropriée de parathormone (PTH) par une ou plusieurs glandes parathyroïdes. Les formes asymptomatiques et modérées sont devenues de plus en plus fréquentes avec le développement des dosages biochimiques automatisés multiples. Ces formes posent actuellement un problème de prise en charge. En même temps, les techniques d'imagerie permettant la localisation des adénomes parathyroïdiens ont bénéficié de progrès considérables. Ceci a conduit à proposer de nouvelles techniques opératoires d'exérèse ciblée. Par ailleurs, le traitement médical de cette pathologie a été enrichi par l'invention de substances à visée physiopathologique (1,2).

Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'HPTP, de préciser les indications thérapeutiques et de les discuter en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 86 patients, ayant une hyperparathyroïdie primaire, diagnostiqués et traités au service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale de l'Hôpital Charles Nicolle, entre Janvier 2005 et Décembre 2010.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ORL et d'un bilan biologique comportant au minimum une calcémie et un dosage de la parathormone. Le bilan radiologique topographique comportait une échographie cervicale, une scintigraphie au MIBI et/ou une IRM cervicale.

Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale et ont eu une cervicotomie par approche classique avec exploration des deux loges thyroïdiennes dans 60 cas et d'une seule loge dans 26 cas. Le geste chirurgical vis-à-vis des glandes parathyroïdes a été guidé par les constatations per-opératoires et les données de l'examen extemporané réalisé dans tous les cas.

En post-opératoire immédiat, un dosage systématique de la calcémie et de la PTH a été réalisé. La surveillance ultérieure a été clinique et biologique (calcémie et PTH) avec un recul moyen de 16 mois (4-36 mois).

RESULTATS

L'âge moyen était de 58 ans (3 mois-90 ans) et le sex-ratio de 0,06 (5 H-81 F). Quarante-sept patients (54,6%) étaient âgés de plus de 50 ans.

Les signes osseux et/ou rénaux étaient présents chez 76 patients (88,3% des cas). La symptomatologie était essentiellement faite de douleurs osseuses, de coliques néphrétiques récidivantes et de fractures pathologiques. Dix patients présentaient uniquement des symptômes non spécifiques. Le Tableau I résume la symptomatologie fonctionnelle. L'examen clinique trouvait une tuméfaction basi-cervicale antérieure chez 17 patients et une formation maxil-

laire (en rapport avec une tumeur brune) chez 2 autres. Sur le plan biologique, le dosage de la PTH était élevé chez tous les patients avec une moyenne de 529 ng/l (83-3959 ng/l). La calcémie était élevée chez 77 patients (89,5%). La calcémie moyenne était de 2,69 mmol/l (2,26-3,42 mmol/l).

Symptomatologie fonctionnelle	Nombre de patients	Pourcentages (%)
Signes osseux		
Douleurs	48	55,8
Fractures pathologiques	14	16,3
Ostéoporose	12	14
Tumeur osseuse (brune)	2	2,3
Signes rénaux		
Coliques néphrétiques	20	23,3
Signes digestifs		
Epigastalgies	18	21
Constipation	4	4,6
Signes cardiovasculaires		
HTA	39	45,3
Coronaropathie	4	4,7
Phlébite des membres inférieurs	2	2,3
Signes généraux		
Diabète	19	22,1
Dyslipidémie	10	11,6
AEG, asthénie	7	8,1

Tableau I : Symptomatologie fonctionnelle

Quatre-vingt et un patients ont été explorés en préopératoire à la recherche d'une lésion causale. Ainsi une échographie cervicale a été réalisée chez 79 patients et a montré une image en faveur d'un adénome parathyroïdien chez 37 d'entre eux (46,8%). Un nodule thyroïdien ou un goitre multinodulaire était révélé dans 20 cas. La scintigraphie au MIBI, pratiquée chez 46 patients, a montré une hyperfixation dans 31 cas (67,4%). L'IRM a été pratiquée chez 5 patients et a révélé un adénome dans 3 cas.

L'exploration chirurgicale des 4 glandes parathyroïdes a été réalisée chez 60 patients, dont les cinq qui n'ont pas eu des explorations préopératoires. Chez ces 60 patients, il y avait une concordance entre la chirurgie et l'imagerie dans 56 cas (93,3%) et une discordance dans 4 cas (6,7%). Chez les 26 autres patients, devant la concordance des données de la chirurgie avec celles de l'imagerie, l'exploration peropératoire n'a concerné qu'une seule loge thyroïdienne.

L'exploration chirurgicale avec examen extemporané a révélé ainsi un adénome unique chez 65 patients (Figures 1 et 2), deux adénomes chez 12 patients, et une hyperplasie des 4 parathyroïdes dans 9 cas. Une exérèse d'une seule glande parathyroïde, de deux glandes et une parathyroïdectomie subtotale ont été ainsi respectivement réalisées. Par ailleurs, devant la coexistence de nodules thyroïdiens associés, une lobo-isthmectomie a été réalisée chez 11 patients et une thyroïdectomie totale dans 7 cas. En post-opératoire, 12 patients (14%) ont présenté une hypocalcémie transitoire, nécessitant une supplémentation en calcium. Aucune hypocalcémie définitive ni paralysie récurrentielle n'ont été notées.



Figure 1 : Adénome parathyroïdien inférieur gauche
(Vue peropératoire)



Figure 2 : Adénome parathyroïdien (après exérèse)

L'examen anatomopathologique définitif a révélé un adénome unique, un adénome double, une hyperplasie et une parathyroïde normale respectivement chez 58, 3, 24 et 1 patients. Ainsi, 6 adénomes uniques et 9 adénomes doubles à l'examen extemporané se sont révélés être des hyperplasies parathyroïdiennes, et un seul adénome s'est révélé être une parathyroïde normale.

L'évolution à long terme a été marquée par l'amélioration des signes fonctionnels chez 81 patients (94,2%), avec essentiellement une diminution des douleurs osseuses chez 43 patients (sur 48) et des coliques néphrétiques chez 16 patients (sur 20). Chez les 2 patients ayant une tumeur brune, une régression partielle de la taille tumorale a été notée. Chez ces 81 patients, la calcémie était normale dans tous les cas, la PTH était normale dans 66 cas et diminuée mais restant supérieure à la normale dans 15 cas.

Cinq patients ont été repris chirurgicalement après un délai moyen de 7 mois. Il s'agissait de malades restés symptomatiques, qui ont eu lors de la première intervention l'ablation d'une seule glande parathyroïde, considérée adénomateuse par l'examen extemporané, mais se révélant, à l'examen anatomopathologie définitif, hyperplasiques dans 4 cas et normale dans un cas. Sur le plan biologique, 2 de ces patients avaient une calcémie et une PTH élevées. Les 3 autres avaient une valeur de calcémie située à la limite supérieure de la normale, avec une PTH qui a légèrement diminué mais qui est restée supérieure à la normale. Une parathyroïdectomie subtotale a été réalisée chez ces 5 patients. L'anatomopathologie confirmait l'hyperplasie dans tous les cas. L'évolution clinique a été favorable ainsi que l'évolution sur le plan biologique (normalisation de la calcémie et de la PTH).

DISCUSSION

L'hyperparathyroïdie primaire représente, après les pathologies thyroïdiennes, l'endocrinopathie hypersécrétante la plus fréquente chez l'adulte (2). Son incidence annuelle dans la population générale est de 20 pour 100000 habitants et sa prévalence est faible, de l'ordre de 0,1% (2,3,4,5). Elle s'observe à tout âge mais prédomine chez la femme ménopausée (6). Dans notre série, la prédominance féminine était nette avec un sex-ratio de 0,06 (5 H-81 F), et plus de la moitié des patients étaient âgés de plus de 50 ans.

Les signes osseux et rénaux représentent la symptomatologie fonctionnelle la plus fréquente (88,3% dans notre série). Ceci est expliqué par le tropisme osseux et rénal de la parathormone. Les signes digestifs, neuropsychiques, cardio-vasculaires et généraux sont moins fréquents et non spécifiques. Actuellement, les formes asymptomatiques découverts fortuitement par un dosage systématique de la calcémie sont devenues de plus en plus fréquentes. Aux USA, ces formes représentaient 8% des HPTP entre 1965 et 1974, actuellement elles en représentent 80% selon certaines études (7).

Le diagnostic positif est biologique, basé sur la constatation d'une hypercalcémie associée à un taux élevé ou inapproprié de PTH. Dans 20% des cas, la calcémie totale peut être normale, mais la calcémie ionisée est pratiquement toujours élevée (1). La normocalcémie dans l'HPTP est expliquée par la résistance à l'action de la PTH au niveau osseux et rénal (8).

L'HPTP est représentée par 4 types de lésions: l'adénome isolé (87%), les hyperplasies (9%), les adénomes multiples (3%) et les carcinomes (1%) (3).

Des progrès importants ont été accomplis dans la localisation des adénomes parathyroïdiens. L'échographie cervicale explore l'ensemble du cou, mais les localisations rétro-œsophagiennes et médiastinales lui échappent. Sa sensibilité est de 66 à 90 % car il s'agit d'une technique qui dépend de l'opérateur (9,10). Elle permet l'examen simultané de la thyroïde, dont l'atteinte éventuelle va orienter la technique opératoire. La scintigraphie au MIBI marquée au technétium-99m est actuellement un examen dont l'apport est majeur pour la localisation préopératoire de ou des adénomes avec une sensibilité et une spécificité respectives de 85 et de 98% (11). Dans notre série, sa sensibilité était de 67,4%. Cet examen détecte les adénomes ectopiques, en particulier médiastinaux, qui échappent à l'échographie. Pour contourner l'écueil qu'elle soit captée aussi par la glande thyroïde, deux techniques sont utilisées: La première combine la scintigraphie au MIBI, qui visualise parathyroïdes et thyroïde, à une scintigraphie à l'iode 123 ou au pertechnetate, qui visualise uniquement la thyroïde. L'image parathyroïdienne est alors obtenue par un protocole de soustraction (12). La seconde tire profit de la différence de cinétique de fixation du MIBI entre la thyroïde et les parathyroïdes (scintigraphie double phase). Ainsi, une



image précoce (à 10 minutes) visualise l'ensemble thyroïde et parathyroïdes, alors qu'une image tardive (à 90 minutes) montre uniquement les parathyroïdes pathologiques, qui, seules, fixent le traceur aussi longtemps (13). L'IRM est plutôt indiquée dans les localisations ectopiques probables, et avant les reprises chirurgicales pour récurrence (14). L'association scintigraphie-IRM présente une meilleure sensibilité permettant de détecter la quasi-totalité des adénomes (15). La scintigraphie à émission de positons a une sensibilité de 90% dans les cas d'adénomes où la réponse au MIBI est négative ou douteuse (16). La TDM 4D, basée sur l'acquisition d'images en tenant compte des mouvements respiratoires, apparaît plus sensible que la scintigraphie au MIBI, particulièrement pour les adénomes de petite taille (17).

En principe, toute glande endocrine pathologique à l'origine d'une sécrétion hormonale inappropriée et excessive fait l'objet, tôt ou tard, d'une exérèse chirurgicale. Le traitement de référence de l'HPTP symptomatique (présence de signes rénaux et/ou osseux) repose ainsi sur la chirurgie avec exérèse des lésions causales (2). Le succès de la chirurgie est défini par la normalisation de la calcémie (18,19). Il existe deux types d'interventions. L'approche classique a pour objectif d'explorer systématiquement les 4 PTH afin de ne pas ignorer les atteintes multiples. Elle consiste en une cervicotomie sous anesthésie générale, sans imagerie de localisation préopératoire, qui explore l'ensemble des sites cervicaux orthotopiques ou ectopiques des glandes parathyroïdes. Son taux de succès est d'au moins 95 % entre les mains de chirurgiens spécialisés, et ses complications sont rares voire nulles (1,20). L'exploration d'une seule loge peut être préconisée si une imagerie préopératoire a été réalisée et si ses résultats concordent avec les constatations opératoires. Dans notre série, on a réalisé une exploration des deux loges thyroïdiennes dans 60 cas et d'une seule loge dans 26 cas. Le taux de succès après chirurgie initiale était de 94,2% et celui des complications définitives était de 0%.

Plus récemment, la chirurgie mini-invasive a été développée par certaines équipes. La rareté des adénomes multiples et des hyperplasies diffuses, les progrès des explorations préopératoires et le dosage rapide de la PTH en peropératoire ont favorisé l'essor de cette technique (1). Il s'agit d'une intervention ciblée par un abord cervical unilatéral. Elle est indiquée pour les lésions uniques après localisation préopératoire, chez un patient sans antécédents de chirurgie cervicale et n'ayant pas une pathologie thyroïdienne associée (1,2). Pour cela, il faut que l'imagerie soit concordante et en faveur d'une lésion unique (21). Cette chirurgie est réalisée sous anesthésie locale le plus souvent, parfois sous anesthésie générale. Le dosage de la PTH en peropératoire constitue l'examen de référence pour s'assurer du succès de l'intervention, avec une meilleure sensibilité et spécificité que l'examen extemporané (22). Les lacunes de ce dernier ont été en effet consta-

tées dans notre série, notamment dans la différenciation entre adénome et hyperplasie. La décroissance de la PTH d'au moins de 50% est requise (14). En cas de persistance de PTH élevée, la conversion en une cervicotomie classique est indiquée.

Les résultats de la chirurgie mini-invasive sont comparables à celles de la chirurgie classique tout en ayant des temps opératoires et d'hospitalisation plus réduits, un moindre taux de complications (paralysies récurrentielles et hypoparathyroïdies définitives), avec aussi moins de douleurs postopératoires et de séquelles esthétiques (21,23,24,25). Selon certains auteurs, 69% des patients actuellement opérés par abord classique pourraient bénéficier d'une technique unilatérale avec seulement 1% de risque de laisser un adénome en place du côté opposé (26). Toutefois, des études de surveillance à long terme sont nécessaires pour apprécier le pourcentage des éventuelles récurrences. Certains auteurs réalisent une chirurgie mini-invasive vidéo-assistée (27). Cependant, bien que les complications de cette dernière soient exceptionnelles, le taux de conversion en cervicotomie classique peut atteindre 25% (27). Ceci peut être en rapport soit avec une erreur des explorations préopératoires (faux positifs ou faux négatifs), soit à des difficultés de dissection (21).

Pour l'HPTP asymptomatique, deux attitudes se discutent (2,28): soit la chirurgie d'emblée, soit la simple surveillance. La Société Française d'Endocrinologie recommande la chirurgie en première intention pour l'HPTP asymptomatique si cette chirurgie n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient (2). Ils se basent sur le fait qu'un quart des patients non opérés et suivis pendant 10 ans deviennent symptomatiques, que les symptômes non spécifiques et que les signes objectifs (DMO, fonction rénale) sont significativement améliorés après chirurgie, et sur le taux élevé de succès et la quasi-absence de complications post-opératoires. Si la chirurgie première n'est pas possible ou n'est pas souhaitée par le patient, une surveillance médicale peut être préconisée, en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants (2): patients de moins de 50 ans, présence de perturbations biologiques assez importantes (calcémie > 2,75 mmol/L avec protides normaux, calciurie supérieure à 400 mg/24 heures ou 10 mmol/24 heures), ou présence de signes biologiques ou radiologiques d'atteinte de la fonction rénale ou du capital osseux (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min définissant la maladie rénale chronique, diminution de la densité osseuse avec un T-score ≤ -2,5 à n'importe quel site).

En l'absence de ces critères, l'indication thérapeutique est controversée devant, d'un côté la chirurgie qui entraîne la disparition de la lésion causale, et d'un autre côté, le caractère asymptomatique et l'évolution lente et bénigne de cette pathologie. Ainsi, contrairement au consensus de la SFE, celui du NIH (National Institutes of Health) américain



révisé en 2002 ne recommande pas la chirurgie en première intention pour l'HPTP asymptomatique, sauf en présence d'un des critères sus-décrits (29). Les défenseurs de cette attitude argumentent leur choix par le fait que la symptomatologie est absente ou non spécifique et par le faible risque évolutif à long terme chez ces patients dont l'hyperparathyroïdie n'est qu'une découverte d'examens biologiques pratiqués pour un tout autre but. En effet, ¼ des patients restent asymptomatiques après 10 ans de suivi (30).

Des Mesures hygiéno-diététiques peuvent être associées à la surveillance: une bonne hydratation, un régime normo-calcémique, une activité physique régulière, l'éviction des diurétiques thiazidiques et du lithium. Toutefois ces mesures n'ont pas fait la preuve de leur efficacité à long terme.

Le traitement médical de l'HPTP répond à 2 approches: soit symptomatique par inhibition de la résorption osseuse (bisphosphonates, oestrogènes ou selective estrogen receptor modulators [SERM]), soit physiopathologique par inhibition de la sécrétion de la PTH (calcimimétiques) ou par neutralisation de cette hormone (immunisation anti-PTH). Les traitements symptomatiques améliorent la DMO mais n'ont que peu ou pas d'impact sur la calcémie et la

PTH (31,32). Les calcimimétiques, en augmentant l'affinité du récepteur membranaire du calcium présent à la surface des cellules parathyroïdiennes, permettent de diminuer la sécrétion de PTH (33,34). Mais leur coût élevé en limite l'utilisation dans le cadre de l'HPTP et les réserve aux échecs de la chirurgie.

CONCLUSION

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire symptomatique est chirurgical. L'approche classique sous anesthésie générale a fait preuve de son efficacité. Les progrès récents de l'imagerie préopératoire et le dosage rapide peropératoire de la PTH ont rendu possible une approche mini-invasive, ayant des résultats comparables à la chirurgie classique avec un taux de complications moindre. Des controverses persistent quant à la prise en charge thérapeutique de l'HPTP asymptomatique, où l'indication de surveillance, de traitement médical ou de chirurgie doit être bien étudiée.

INTRODUCTION



REFERENCES

- (1) P. Thomopoulos. Nouveautés thérapeutiques dans l'hyperparathyroïdisme primitif. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-012-B-20, 2005.
- (2) Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry JF, et al. Prise en charge de l'hyperparathyroïdisme primaire asymptomatique. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie, 2004.
- (3) Greene AK, Mowschenson P. Is Sestamibi-guided parathyroidectomy really cost effective? *Surgery* 1999;126:1036-41.
- (4) Melton 3rd LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002;17:N12-N17.
- (5) Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002;17:N18-N23.
- (6) Wémeau JJ. Hyperparathyroïdisme primaire. *J Radiol* 2009;90:392-6.
- (7) Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic hyperparathyroidism: New issues and new questions-Bridging the past to the future. *J Bone Min Res* 2002;17(Suppl 2):N57-N67.
- (8) Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-8.
- (9) Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall IR, et al. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc99m sestamibi. *Arch Surg* 1999;134:824-30.
- (10) Ulanovski D, Feinmesser R, Cohen M, Sulkes J, Dudkiewicz M, Shpitzer T. Preoperative evaluation of patients with parathyroid adenoma: role of high-resolution ultrasonography. *Head Neck* 2002; 24:1-5.
- (11) Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, Proye C. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1123-31.
- (12) Hindié E, Mellié D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium 99m sestamibi/iodine 123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:302-7.
- (13) Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a simple radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33:1801-7.
- (14) Malinvaud D, Potard G, Fortun C, Saraux A, Jézéquel JA, Marianowski R. Traitement de l'hyperparathyroïdisme primitif: vers une chirurgie moins invasive. *Rev Rhumat* 2004;71:196-202.
- (15) Saeed S, Yao M, Philip B, Blend M. Localizing hyperfunctioning parathyroid tissue: MRI or nuclear study or both? *Clinical Imaging* 2006;30:257-265.
- (16) Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, et al. Pre-operative localization of hyperfunctionnal parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1405-12.
- (17) Eichhorn-Wharry LI, Carlin AM, Talpos GB. Mild hypercalcemia: an indication to select 4-dimensional computed tomography scan for preoperative localization of parathyroid adenomas. *Am J Surg* 2011;201:334-8.
- (18) Charlett SD, Aye M, Atkin SL, England RJ. Defining failure after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: case series. *J Laryngol Otol* 2011;125:394-8.
- (19) Yen TW, Wilson SD, Krzywdka EA, Sugg SL. The role of parathyroid hormone measurements after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006;140:665-72.
- (20) I. Hariga, S. Zribi, K. Khamassi, O. Ben Gamra, Y. Skouri, M. Ben Amor, Ch. Mbarek, A. El Khedim. Prise en charge de l'hyperparathyroïdisme primaire. A propos de 25 cas et revue de la littérature. *J Tun Otorhinolaryngol* 2007;19:6-9.
- (21) Henry JF, Sebag F, van Slycke S. Chirurgie de l'hyperparathyroïdisme primaire en 2008. *Med Nucl* 2009;33:28-32.
- (22) Harrison J, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:799-809.
- (23) Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdaal J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236:543-51.
- (24) Miller P, Kindred A, Kosoy D, Davidson D, Lang H, Waxman K, et al. Preoperative sestamibi localization combined with intraoperative parathyroid hormone assay predicts successful focused unilateral neck exploration during surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2003;69:82-5.
- (25) Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2000;232:331-9.
- (26) Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992;16:654-60.
- (27) Lorenz K, Phuong NT, Dralle H. Diversification of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. *World J Surg* 2002;26:1066-70.
- (28) Triponez F, Mirallié E, Brunaud L. Faut-il opérer une hyperparathyroïdisme primaire asymptomatique ? *Ann Chir* 2006;131:451-4.
- (29) Bilezikian JP, Potts JT, El Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
- (30) Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *New Engl J Med* 1999;341:1249-55.
- (31) Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1174-8.
- (32) Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3319-25.
- (33) Urena P, Legoupil N, de Vernejoul MC. Les calcimimétiques: Mécanismes d'action et applications thérapeutiques. *Presse Med* 2005;34:1095-100.
- (34) Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-41.